

# PATOLOGIA I TERAPIA

JAN PIETRZYK, TADEUSZ ZIOŁO, TADEUSZ ŻULIŃSKI

## Zawartość cholesterolu w korze nadnerczy małp po podaniu fenactilu

Z Zakładu Produkcji Szczepionki „Polio”  
Wytwórni Surowic i Szczepionek w Lublinie  
Kierownik: doc. dr WACŁAW MIRKOWSKI

Z Zakładu Anatomii Patologicznej Wydziału Wet. WSR  
w Lublinie  
Kierownik: prof. dr TADEUSZ ŻULIŃSKI

Założeniem pracy było stwierdzenie działania fenactilu na organizm małp zaaklimatyzowanych (3-miesięczny pobyt) w naszych warunkach krajowych, szczególnie na działanie kory nadnerczy, oraz ocena przydatności fenactilu do stosowania go u zwierząt w czasie transportu. Liczne zejścia śmiertelne małp po przebytych transporcie oraz w okresie aklimatyzacji sięgające od 40—50%, (Korda, 13) oraz spostrzeżenia własne nasunęły myśl podjęcia szeregu badań w celu ustalenia przyczyn upadków oraz opracowania metod żywienia, pielęgnacji i leczenia. Na podstawie badania sekcyjnego Korda (13) podaje za najczęstszą przyczynę zejścia śmiertelnego zapalenie przewodu pokarmowego (61%) i zapalenie płuc (15%). U sekcjonowanych małp (dostarczonych z Wytwórni Surowic i Szczepionek) w pierwszych dniach po transporcie samolotem, poza powiększeniem nadnerczy, a w nielicznych przypadkach nieżyłowym zapaleniem przewodu pokarmowego, zmian chorobowych nie stwierdzono. Zmiany chorobowe, jak zapalenie przewodu pokarmowego, różne rodzaje i stopnie zapalenia płuc, zmiany posocznicowe występują w dwu do ośmiu tygodni po transporcie. W tym okresie notowano największą ilość zejść śmiertelnych. Po okresie ośmiu tygodni upadki zwierząt były mniejsze, a sekcyjnie stwierdzano przewlekłe wytwórczo-ropne zapalenie płuc oraz ciężkie, nieżytowe zapalenie jelit cienkich i grubych. W nowych warunkach bytowania, nie bez znaczenia wydaje się również inwazja pasożytnicza, stwierdzona u około 65% badanych małp (Bezubik i Furmaga 3, 4). Rubaj (16) skłania się do poglądu, że dużą rolę wczesnych przypadków śmierci po przebytych transporcie odgrywa stressowe działanie transportu na organizm małp i wydaje się być głównym ogniwem w kompleksie czynników patogennych, prowadzących do zachwiania stanu zdrowotnego organizmu. Działanie stressowe może być samo bezpośrednią przyczyną zachorowań i zejść śmiertelnych, lub może usposabiać do występowania schorzeń wtórnych, głównie infekcyjnych. Na ujemne skutki transportu u zwierząt zwracają uwagę Kowalewskij (14), Abramow, Warthenberg (19), Juszkiewicz (9), Czajkowski, Baranowska (6). Celem zmniejszenia ujemnych skutków transportu oraz jego stressowego działania na organizm sugeruje się podawanie w czasie transportu środków uspokajających

(Juszkiewicz 9, 10, 11, 12 i inni). W ostatnich czasach zwrócono uwagę na pochodne fenotiazynowe, między innymi na chloropromazynę, która znalazła szerokie zastosowanie w lecznictwie, dzięki swemu wielokierunkowemu działaniu (Wołowska, Pytel 20). Juszkiewicz (10), Juszkiewicz i Jones (11, 12) uzyskali po zastosowaniu chloropromazyny i kwasu askorbinowego u zwierząt laboratoryjnych i zwierząt gospodarskich, w warunkach eksperymentalnego transportu zahamowanie objawów stressu. Hosko, Gore, Tislow i Seifter (cyt. wg 18) podają, że u małp z gatunku *Rhesus* związki fenotiazynowe działają wyraźnie uspokajająco, wpływają na ogólną aktywność ruchową i osłabiają odczynowość na bodźce pobudzające i warunkowe. Obserwacje własne pokrywają się z obserwacjami wyżej wymienionych autorów. Małpy, którym bezpośrednio przed transportem podano fenactil nie reagowały na bodźce transportu, a po dowiezieniu na miejsce przeznaczenia zachowały swoją agresywność i wyraźnie reagowały na otoczenie. U małp, którym nie podano fenactilu po przebytych transporcie obserwowano wyraźne objawy silnego zmęczenia, wyrażające się kilkudniową sennością (śpiączka). Odsetek zejść śmiertelnych w nowych warunkach bytowania był o 30% mniejszy u małp, którym podano fenactil. Te spostrzeżenia skłoniły nas do przedśledzenia zachowania się stanu małp po trzech miesiącach aklimatyzacji po podaniu fenactilu oraz do przedśledzenia zachowania się cholesterolu w korze nadnerczy.

### Materiał i metodyka

Do badań użyto 25 szt. małp *Macacus Rhesus* wagi od 2,5 kg do 3 kg po trzymiesięcznym okresie aklimatyzacji. Badany materiał podzielono na dwie grupy, w czym grupę kontrolną stanowiło 5 sztuk małp, grupę doświadczalną 20 małp, którym podano domięśniowo po 1 ml na kg wagi ciała 0,5% fenactilu. Zwierzęta usypiano dootrzewnowo ewipanem w grupach po 5 szt, po 12, 24, 36, 48 godz.

W 10 do 15 min. po podaniu fenactilu u małp występują objawy senności, wyrażające się zubożeniem i słabą reakcją na otoczenie. Pełny sen obserwuje się po 15 do 20 min., który trwa 12 do 14 godz. Po 14 do 24 godz. u małp występują jeszcze objawy senności,

jednak zwierzęta znacznie wyraźniej reagują na otoczenie. W tym czasie w godzinach karmienia zwierzęta przyjmują pokarm, jednak w znacznie zmniejszonej ilości. Po 24 godz. po podaniu fenactilu zwierzęta zachowywały się tak, jak zwierzęta kontrolne.

U zabitych zwierząt sekcyjnie zmian chorobowych nie stwierdzono. Do badań histochemicznych pobrano wycinki z pośrodkowej części obu nadnerczy i utrwalono je w 10% zubożonej formalinie. W celu wykazania w korze nadnerczy cholesterolu poddano je reakcji digitoninowej stosowanej przez Stocke'a (17). Preparaty grubości 10 mikr. uzyskane na mikrotomie zamrożeniowym oglądano w mikroskopie polaryzacyjnym.

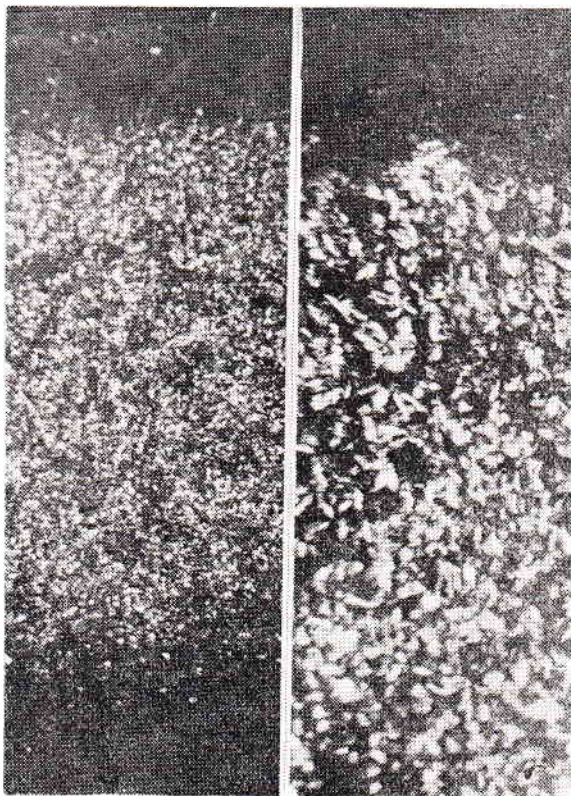
### Wyniki badań

U zwierząt kontrolnych w korze nadnerczy oglądanej w świetle spolaryzowanym obserwuje się podwójnie załamujące światło kryształki, tylko w warstwie pasmowatej. Kryształki są na ogół drobne i równomiernie rozsiadane na całej przestrzeni warstwy pasmowatej (fot. 1). W warstwie kłębkowatej i siatkowatej podwójnie załamujących światło kryształków nie stwierdza się. Pod dużym powiększeniem można zaobserwować bardzo

drobne kryształki, bardzo rzadko rozmieszczone tuż pod torebką narządu.

U zwierząt doświadczalnych po 12 godzinach po podaniu fenactilu w korze nadnerczy obserwuje się bardzo dużą ilość dużych, wielokrotnie nakładających się na siebie kryształków, równomiernie rozsiadanych w całej warstwie pasmowatej. Oprócz tego między dużymi kryształkami stwierdza się drobne kryształki również równomiernie rozsiadane w całej warstwie pasmowatej (fot. 2). W warstwie kłębkowatej spostrzega się ogniskowo rzadko rozsiadane drobne kryształki tuż pod torebką nadnerczy. Podobnie drobne kryształki również rozmieszczone rzadko występują ogniskowo w warstwie siatkowatej, na granicy z warstwą rdzenną lub stwierdza się je w świetle naczyń włosowatych.

W korze nadnerczy zwierząt po 24 godz. po podaniu fenactilu obserwuje się w warstwie pasmowatej dość różnorodne rozmieszczenie kryształków dwulomnych (fot. 3). Uwzględnia-

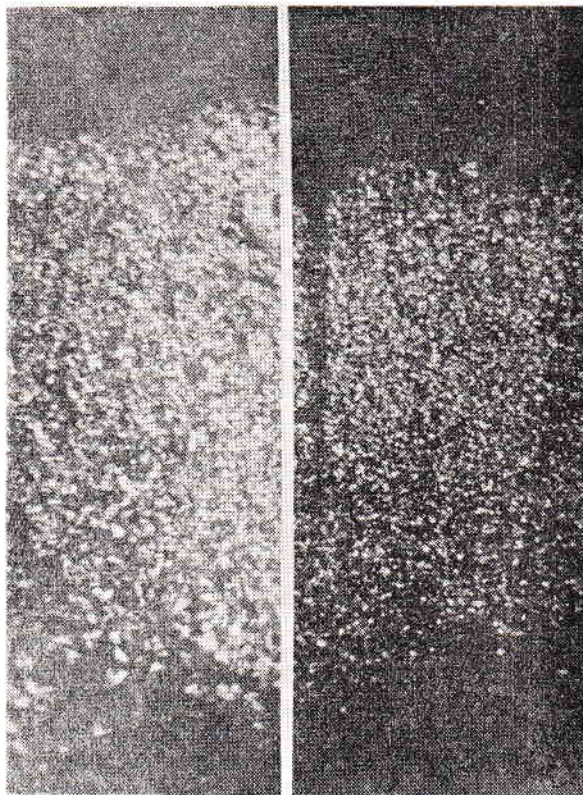


Fot. 1

Fot. 2

Fot. 1. Kora nadnerczy małpy kontrolnej. W warstwie pasmowatej widoczne równomiernie rozsiadane drobne kryształki dwulomne.

Fot. 2. Kora nadnerczy małpy w 12 godz. po podaniu fenactilu. W warstwie pasmowatej widoczne duże wielokrotnie nakładające się na siebie ciała dwulomne równomiernie rozsiadane na całej przestrzeni.



Fot. 3

Fot. 4

Fot. 3. Kora nadnerczy małpy w 24 godz. po podaniu fenactilu. Warstwa pasmowata usiana jest różnej wielkości ciałami dwulomnymi. Duże kryształki zlokalizowane są w warstwie pasmowatej na pograniczu z warstwą siatkowatą.

Fot. 4. Kora nadnerczy małpy w 36 godz. po podaniu fenactilu. Rozmieszczenie i ilość ciał dwulomnych w warstwie pasmowatej odpowiada rozmieszczeniu obserwowanemu w grupie kontrolnej.

jąc ich wielkości i gęstość rozmieszczenia stwierdza się, że jest ich nieco więcej niż u zwierząt kontrolnych. I tak w środkowej części warstwy pasmowatej obserwuje się taką samą ilość, wielkość i rozmieszczenie krysz-

tałków jak u zwierząt kontrolnych, zaś duże kryształki w dość dużej ilości stwierdza się na granicy warstwy pasmowatej z warstwą kłębkowatą i siatkowatą. Obserwuje się również ogniskowe większe i gęstsze skupienia kryształków w środkowej części warstwy pasmowatej.

U zwierząt po 36 i 48 godz. po podaniu fenactilu zawartość i rozmieszczenie ciał podwójnie załamujących światło jest podobna jak u zwierząt kontrolnych (fot. 4).

#### Omówienie wyników badań

Nadnercza małp grupy kontrolnej cechuje wyraźna regularność rozmieszczenia ciał dwułomnych w postaci drobnych kryształków rozmieszczonych równomiernie tylko w warstwie pasmowatej. W pozostałych warstwach ciał dwułomnych nie stwierdza się. Sporadycznie można je zaobserwować dopiero pod dużym powiększeniem w warstwie kłębkowatej, tuż pod torebką narządu.

U zwierząt doświadczalnych po 12 i 24 godz. stwierdza się bardzo znaczne zwiększenie ilości ciał dwułomnych w warstwie pasmowatej, jak również nieznaczne zwiększenie ilości i wielkości ciał dwułomnych w pozostałych warstwach kory. Zwiększenie ciał dwułomnych świadczyć może o wyraźnym zmagazynowaniu cholesterolu w korze nadnerczy po podaniu fenactilu, które utrzymuje się do 24 godz.

Według danych z literatury pochodne fenotiazyny u zwierząt obniżają aktywność ośrodkowego układu nerwowego przez działanie na korowe i podkorowe zwoje mózgu i rdzenia oraz na układ vegetatywny (Jastrzębski 7, Tislow 18, Lewandowski 15), działają wyraźnie uspokajająco, zmieniają ogólną aktywność ruchową, osłabiają odczynowość na bodźce pobudzające lub warunkowe. Przypomina to obojętność powstałą u ludzi pod wpływem tych środków. Według spostrzeżeń Lewandowskiego (15) u dużych zwierząt hodowlanych odmiennie reagują konie na działanie chloropromazyny; u koni obserwowano krótkotrwałe silne podniecenie ruchowe, które nie jest odruchem na bodźce zewnętrzne, ani też następstwem podniecenia, ale pojawia się bez widocznej zewnętrznej podnieci. Autor przypuszcza, że podniecenie ruchowe u koni jest następstwem podrażnienia chloropromazyną ciała prążkowego i innych podkorowych ośrodków ruchu oraz może to być właściwość gatunkowa.

Za poglądem, że pomiędzy systemem nerwowym i układem wewnętrznego wydzielania, które regulują czynność poszczególnych narządów w organizmie zwierzęcym istnieje ścisła łączność anatomiczna i fizjologiczna świadczą doniesienia wielu autorów (Ewy, Ber i inni). W oparciu o własne badania hamujące działanie fenactilu na ośrodki korowe i podkorowe układu nerwowego oraz stwierdzenie

nie zwiększenia ilości cholesterolu w korze nadnerczy po podaniu fenactilu, może świadczyć o istnieniu ścisłej zależności pomiędzy systemem nerwowym, a układem wewnętrznego wydzielania. Ogólne działanie uspokajające fenactilu na organizm zwierzęcy, a w związku z tym ograniczona wrażliwość na bodźce zewnętrzne wywarło swój wpływ i na nadnercza u małp, co wyraziło się zwiększeniem ilości cholesterolu w korze nadnerczy. Zakładając, że cholesterol bierze udział w produkcji hormonów nadnerczy zwiększenie się jego ilości w korze nadnerczy przemawia za zmniejszonym również wydzielaniem hormonów.

U zwierząt dziko żyjących, w tym również i u małp, nawet najmniejsze bodźce mogą dawać wyraźne pobudzenie układu przysadkowo-nadnerczowego (Mason cyt. za Charwatem 5). Badania Rubaja wykazały, że po przebytych transportach u małp w korze nadnerczy stwierdza się bardzo wyraźne zmiany morfologiczne i histochemiczne wyrażające się kilkakrotnym wzrostem wagi nadnerczy, przebudową postępową, zanikiem cholesterolu, lipidów i witaminy C, co wyraźnie wskazuje na uczynnienie układu przysadkowo-nadnerczowego, spowodowane bodźcami transportu, zmniejszenie się zaś substancji chromochlonej w części rdzennej nadnerczy świadczy o pobudzeniu układu vegetatywnego. Biorąc pod uwagę zjawisko stresu należy wspomnieć, że w zależności od stopnia pobudzenia układu nerwowego, różnie może kształtować się zespół objawów adaptacyjnych. Uwzględniając to, celowe wydaje się podawanie środków hamujących pobudzenie organizmu zwierząt, jakie spotykamy w przebiegu transportu. W przeprowadzonych badaniach u małp fenactil spełniałby tę rolę, a jednorazowe podanie fenactilu eliminowałoby bodźce zewnętrzne na okres około 24 godz., za czym przemawiają obserwacje kliniczne i wyniki badań histochemicznych kory nadnerczy.

#### Piśmiennictwo

1. Abramczuk: O występowaniu aktyzacji w przebiegu leczenia neuroleptykami. Pol Tyg. Lek. nr 52, 1960.
2. Ber A.: Endokrynologia Polska I, II, 1951.
3. Bezubik B., Furmaga S.: The helminth parasites in *Macacus rhesus* Audel., from China. Acta Paras. Pol. vol VIII, Fasc. 33, 1959.
4. Bezubik B., Furmaga S.: The parasites in *Macacus cynomolgus* L. from Indonesia. Acta Paras. Pol. vol. VIII, Fasc. 20, 1960.
5. Charwat J.: Ważniejsze zagadnienia współczesnej endokrynologii klinicznej. Klin. Med. t. 38, Nr 8, 1960.
6. Czajkowski Z., Baranowska A.: Wstępne badania nad warunkami transportu zwierząt hodowlanych. Med. Wet. nr 5, 1960.
7. Chruściel Cz., Jastrzębski T., Majdan S., Samórek M.: Badania nad trankwilina. Med. Wet. nr 4, 1960.
8. Ewy Z.: Łączność pomiędzy systemem nerwowym a układem wewnętrznego wydzielania. Med. Wet. nr 4, 1960.
9. Juszkiewicz T., Madejski Z., Gorzelewska K., Grundboeck M.: Badania niektórych wartości leczniczych i farmakologicznych chlorowodoru chloropromazyny u zwierząt domowych. Roczn. Nauk. Rol. t. 70, sek. E, z 1-4, 1960.
10. Juszkiewicz T.: Effects of Chloropromazine, Reserpine and Ascorbic Acid in Heat Stress in Rats. Am. J. Vet. Research. 22, z 88, 1961.

11. Juszkiewicz T., Jones M.: The Effects of Chlorpromazine and Ascorbic Acid in Rats during Simulated Transportation Conditions at normal and High Temperatures. *Am. J. Vet. Research.* t. 22, z 88, 1961.
12. Juszkiewicz T., Jones M.: The Effects of Chlorpromazine on Heat Stress in Pigs. *Am. J. Vet. Research.* T. 22, z 88, 1961.
13. Korda P.: Erkrankungen bei den Affenarten *Macaca mulata* (Zimm.) und *Macaca irus* (Cuv.) im Verlauf des Anfangsstadiums der Aklimatisation im Warschauer ZOO. Ref. na II Międzynar. Symp. Pat. Zw. Dzikich, 1960.
14. Kowalewski K. Ł.: Laboratornoje žiwotnowodstvo. Akademi. Med. Nauk ZSRR, Moskwa, 1951.
15. Lewandowski M.: Obserwacje nad działaniem trankwiliny u koni. *Med. Wet.* nr 5, 1961.
16. Rubaj B.: Zmiany morfologiczne i histochemiczne w nadnerzach i innych narządach małp *Macacus rhesus* w warunkach stresu. *Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska sectio DD vol. XIV* 1960.
17. Stocke W. M.: Observations on the Distribution of birefringent Crystals in the Adrenal Gland the Sheep. *Brit. Vet. J.* vol. 114, nr 12, 1958.
18. Tišlow R.: O znaczeniu prób na zwierzętach w badaniach środków farmakologicznych stosowanych w psychiatrii. *Pol. Tyg. Lek.* nr 52, 1959.
19. Wartenberg L.: Wpływ transportu na organizm zwierząt rzeźnych. *Med. Wet.* nr 10, 1959.
20. Wołowska J., Pytel A.: Largaktyl (Chlorpromazyna), *Pol. Tyg. Lek.* nr 23, 1955.

ZBIGNIEW MICHALSKI, JADWIGA RUDNICKA

## Doświadczalne zatrucia alkoholem metylowym u królików

Z Katedry Anatomii Patologicznej Wydziału Wet. WSR we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr ALEKSANDER ZAKRZEWSKI

Z I Kliniki Chorób Wewnętrznych AM we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr ZOFIA CZEŻOWSKA

Przypadkowe zatrucia alkoholem metylowym u zwierząt są bardzo rzadkie. Spotkać się z nimi można w wypadku podawania zwierzętom leków sporządzanych na alkoholach, w których znajduje się domieszka alkoholu metylowego, lub przy karmieniu zwierząt odpadkami gorzelnianymi i browarnianymi, zawierającymi pozostałości po produkcji alkoholi (fuzle, alk. met.) (5, 6).

Natomiast bardzo często wywoływano u wielu gatunków zwierząt doświadczalne zatrucia alkoholem metylowym (cyt. za 11). Celem tych doświadczeń było prześledzenie wszystkich zmian związanych z zatruciem, a następnie porównanie ich z występującymi przy zatruciu metanolem u ludzi.

Zagadnienie zatruc alkoholem metylowym w medycynie jest coraz bardziej aktualne, z powodu szerokiego zastosowania tego alkoholu w szybko rozwijającym się przemyśle (zatrucia wziewne), gdyż metanol jest dobrym rozpuszczalnikiem dla wielu substancji chemicznych. Zatrucia te mogą wystąpić również z powodu omyłkowego wypicia alkoholu metylowego zamiast etylowego.

Alkohol metylowy,  $\text{CH}_3\text{-OH}$ , zwany pospolicie metanolem, jest najprostszy i pierwszym w rzędzie alkoholi. Poznano go już w początkach 19 wieku (8). Jest to ciecz bezbarwna, o zapachu charakterystycznym dla szeroko znanego alkoholu etylowego, rozpuszczalna w wodzie. W szeregu alkoholi, alkohol metylowy jest najmniej narkotyzujący, a najbardziej trujący (zależy to od ilości atomów węgla w danym alkoholu).

Działanie trujące metanolu choć wielokrotnie badane, nie jest jeszcze zupełnie wyjaśnione. Większość autorów zgodnie przyjmuje (3, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 14), że niebezpieczeństwo zatrucia alkoholem metylowym dla organizmów ludzkich i zwierzęcych zaczyna się „in vivo” w momencie jego rozkładu, utlenienia, na formaldehyd, kwas mrówkowy i mlekowy (nie spala się do  $\text{CO}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$ , jak alkohol etylowy). Substancje te zanim zostaną wydalone z moczem, powodują zakwaszenie ustroju, hamują procesy oksydacyjne oraz silnie uszkadzają narządy. Mała część alkoholu metylowego (ok. 30%) wydalana jest wraz z moczem i wydychanym powietrzem (12). Trujące działanie produktów utleniania a w szczególności formaldehydu polega na tym, że powoduje on zmianę struk-

tury białek komórkowych, co doprowadzić może do śmierci komórek (5, 11). Uszkodzeniu ulegają przede wszystkim narządy wzroku (n. wzrokowy, siatkówka), centralny układ nerwowy (most, jądra n. błędnego) oraz narządy mięsne (5).

Celem naszej pracy było, przez doświadczalne wywołanie ostrych i chronicznych zatruc alkoholem metylowym u królików, prześledzenie objawów klinicznych (w dostępnym nam piśmiennictwie nie znaleźliśmy dokładniejszego opisu klinicznego w przebiegu zatrucia alkoholem metylowym u zwierząt) oraz sekcyjnych i histopatologicznych w tym zatruciu. Na marginesie naszych zamierzeń, chcieliśmy przyczynić się do wyjaśnienia mechanizmu zatruc metanolem przez porównanie zmian narządowych w zatruciu alk. met. i formaldehydem.

### Metodyka badań własnych

Doświadczenia wykonano na 24 zdrowych królikach (20 królikom podano alkohol metylowy, 4 królikom formaldehyd), w wieku od 7—12 mies., samcach, wagi od 2—3 kg. Zwierzęta karmiono przez okres doświadczenia brukwią, burakami, świeżą marchwią, kapustą i sianem.

Króliki zatrutowano alkoholem metylowym podawanym przez zgłębnik żołądkowy (w dawkach podanych w załączonej tabeli), w rozcieńczeniu 3-krotnym (woda lub fizjologiczny roztwór soli), stopniowo dawkę zwiększając od 6—15 ml/kg wagi ciała. Obserwacje zwierząt trwały od 1—30 dni, w zależności od okresu przeżycia królików. Grupie drugiej podano w sumie w dawkach frakcjonowanych od 0,5—2 ml formaldehydu w rozcieńczeniu 40-krotnym, w podobny sposób jak przy zatruciu alk. met.

W kilka godzin po śmierci zwierząt wykonywano sekcje, pobierając do badań histopatologicznych narządy mięsne oraz ośrodkowy układ nerwowy (mózg i rdzeń kręgowy), które utrwalano w 5% roztworze zasadowej formaliny. Preparaty histologiczne barwiono hematoksyliną i eozyną oraz metodą van Gieson.

### Obserwacje kliniczne

Objawy zatrucia alkoholem metylowym u królików przebiegają podobnie jak u ludzi. Jednak zwierzęta wykazują mniejszą wrażliwość na metanol niż człowiek. Obraz kliniczny pozostaje w ścisłym związku z ilością trucizny wprowadzonej do ustroju.